Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Eberhard Buchborn

# DIE HEMMUNG DER EXKRETORISCHEN PANKREASFUNKTION DURCH PROPANTHELINBROMID

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Jürgen Görlich
aus Losheim

München 1972

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Eberhard Buchborn

# E HEMMUNG DER EXKRETORISCHEN PANKREASFUNKTION DURCH PROPANTHELINBROMID

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans-Jürgen Görlich
aus Losheim

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

| | | |
|---|---|---|
| Berichterstatter | : | Prof Dr. M. M. Forell |
| Mitberichterstatter | : | Prof. Dr. Buchborn |
| Dekan | : | Prof. Spann |

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Nov. 1972

FOTO - SCHNELLDRUCK Hans - Joachim Köhler - 74 TÜBINGEN - Neue Strasse 11

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0026

## Einleitung

Die Sekretion des exokrinen Pankreas setzt sich aus einem ekbolischen und einem hydrokinetischen Anteil zusammen. Ersterer umfaßt die Abgabe von Enzymen wie Amylase, Lipase, Trypsin und Chymotrypsin. Diese ekbolische Funktion wird durch das intestiale Hormon Cholecystokinin - Pankreozymin (CCK-PZ) und zu einem Teil durch den Parasympathicus stimuliert. Wie aus dem Doppelnamen hervorgeht, bewirkt Cholecystokinin - Pankreozymin auch eine Gallenblasenkontraktion. Wegen diesen beiden sehr unterschiedlichen Wirkungen wurden früher zwei Hormone postuliert. Nach jüngsten Untersuchungen von Jorpes (25) gilt aber als erwiesen, daß sowohl für die ekbolische als auch cholecystokinetische Wirkung nur ein Hormon verantwortlich ist.

Der hydrokinetische Anteil schließt die Bikarbonat- und Saftabgabe ein, die im wesentlichen durch das in der Dünndarmschleimhaut gebildete Hormon stimuliert wird.

Bezüglich des nervalen Anteils an der Steuerung der Bauchspeicheldrüse gehen die Meinungen noch heute auseinander. So glaubte man lange Zeit den Versuchen von Heidenhain (1863) zufolge, eine nervale Steuerung der Pankreassaftsekretion ausschliessen zu können, denn er hatte festgestellt, daß weder die direkte Reizung des Bulbus, noch seine Exstirpation den Pankreassaftfluß veränderte (26). Spätere, von Pavlov durchgeführte Untersuchungen, ergaben jedoch eine Änderung der Bauchspeicheldrüsentätigkeit bei Kleinhirnreizung und durch Scheinfütterung (26). Demgegenüber kam Ivy (49) aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen zu dem Schluß, daß die cephale Phase unbedeutend ist. Beim Menschen konnte Sarles (50) ein beachtliches Ausmaß der cephalen Phase auf die Pankreassekretion nachweisen.

Die Reizung des Vagus ist schon lange als Möglichkeit einer Pankreassekretionsanregung bekannt (30). Die direkte Stimulation des Nervus Vagus führte aber zu widersprüchlichen Ergebnissen, die zum Teil auf Speziesunterschieden und auf störende Einflüsse der Anaesthesie zu beziehen sind. Grundlegende Kenntnisse über die Beziehung zwischen Vagus und exkretorischer Pankreasfunktion wurzeln in den von dem russischen Forscher Pavlov aufgestellten Theorien, die er durch zahlreiche Tierversuche belegen konnte. Von seiner Vorstellung einer Hegemonie der nervösen Pankreasstimulierung hat man sich, bedingt durch den Aufschwung der Hormonlehre, entfernt. Mellenby plädierte schon 1925 für den Dualismus dahingehend, daß eine Reizung des Nervus Vagus zwar zu einer beträchtlichen Ausschüttung von Pankreasenzymen führt, ohne daß dabei aber die Menge des Bikarbonats und des Saftes beeinflußt wird. Sekretin dagegen stimuliere die Wasser- und Bikarbonatsekretion (31). Daraus schloß er, daß die hydrokinetische Funktion der Drüse durch Sekretin gesteuert wird, die ekbolische dagegen durch den Nervus Vagus. Nach der Entdeckung des Hormons Pankreozymin wurde der nervale Einfluß auf die Pankreassekretion lange unterbewertet, während man heute versucht, eine Integration nervaler und hormoneller Mechanismen bei der Steuerung der exkretorischen Pankreasleistung nachzuweisen (51).

Weiteren Aufschluß über die nervale Steuerung der Pankreassekretion vermochte man durch Untersuchungen mit Parasympathomimetika und Parasympatholytika zu erhalten. Der Rückblick soll auf Ergebnisse mit Parasympatholytika beschränkt bleiben.

Atropin war der erste Vertreter dieser Gruppe, mit dem versucht wurde, die Vaguswirkung zu hemmen. Bylima zeigte bei wachen Fistelhunden eine markante Abnahme der Enzymsekretion nach Atropingabe (52). Zur Stimulation der Pankreassekretion dienten ihm Fett, Seifen und Salzsäure, die in das Duodenum appliziert

wurden. Die Pankreassaftsekretion wurde durch Atropin nur gering beeinflußt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hickson (53) bei Untersuchungen am Schwein, sowie Thomas und Crider (54). Atropin hemmt also die ekbolische Pankreasfunktion deutlich und mindert gleichzeitig in geringem Ausmaß die hydrokinetische Funktion der Drüse, möglicherweise dadurch, daß es die Bildung und Freisetzung der Magensalzsäure blockiert, die das physiologische Stimulans für die Sekretinausschüttung darstellt ( 11, 33, 34). Aufgrund der störenden zentralen Nebenwirkung von Atropin in höheren Dosen ging man auf synthetische Parasympatholytika über. So schlägt Thomas (14) Propanthelin als Anticholinergicum vor, da es die Pankreassekretion im Tierexperiment eindeutiger hemme als Atropin und zwar auf vagolytischem Wege und zusätzlich durch einen ganglienblockierenden Effekt (15). Propanthelinbromid (ß-diisopropylaminoaethylxanthen-carboxyl-bromid) ist ein quartäres synthetisch hergestelltes Amin, das sehr gut in Wasser löslich ist (42) und erstmals von Cusik und Robinson erwähnt wird (43), die auch angeben, daß seine anticholinergische Aktivität fast viermal so hoch ist, wie die des Atropins. So fanden Pfeffer und Hinton, daß Propanthelinbromid beim Menschen das Volumen, die maximale Bikarbonatkonzentration und besonders ausgeprägt die Amylasesekretion des exokrinen Pankreas hemmten (12). Zu ähnlichen Ergebnissen beim Menschen kamen auch Bock et al. (13).

Forell et al. wiesen beim Menschen nach, daß Galle, die in das Duodenum gelangt, die Pankreassekretion stimuliert, besonders ausgeprägt die Enzymsekretion (18, 19). Intraduodenal applizierte Rindergalle wirkte dosisabhängig (20). Rindergalle in einer Menge von 6 Gramm und die parenterale Gabe von 1 klinischen Einheit/kg/KG Cholecystokinin Pankreozymin (CCK/PZ) und 1 E/kg/KG Sekretin führen zu einer nahezu identischen Sekretionsantwort. Der Mechanismus, über den Galle auf das Pankreas wirkt, ist unbekannt. Diskutiert werden sowohl die Freisetzung von Sekretin und Cholecystokinin aus der Duodenalmukosa, als auch ein cholinerger

Wirkungsmechanismus.

Aufschluß über den cholinergen Anteil an dem Wirkungsmechanismus sollte die vorliegende Arbeit erbringen. Es wird der Einfluß von Propanthelin auf die gallestimulierte Pankreassekretion untersucht. Der endogene Gallefluß wird dabei durch Hypophysin angeregt, das zu einer Gallenblasenkontraktion führt, die Pankreassekretion aber nicht direkt beeinflußt (20).

## Methodik

Die Untersuchungen wurden mit einer doppelläufigen, röntgenkontrastgebenden Sonde nach Dreiling (1) und Lagerlöf (2) durchgeführt. Falls die Pyloruspassage der Sonde zunächst nicht erreicht werden konnte, wurden 10 mg Paspertin R (1) i. v. verabreicht. Die Lage der Sonde wurde röntgenologisch kontrolliert; die Sondenspitze lag kurz vor der Flexura duodeno jejunalis. Magen- und Duodenalinhalt wurden getrennt mit Hilfe einer Membransaugpumpe bei einem Druck von 400 mm Wassersäule abgesaugt.

In der ersten Testreihe wurden die Untersuchungen an 10 gesunden männlichen Personen mit einem Durchschnittsalter von 30 Jahren durchgeführt. Davon stellten sich 3 Personen für eine wiederholte Untersuchung - einmal mit Propanthelin und einmal ohne - zur Verfügung. Sobald das Duodenalsekret alkalisch und klar war, erhielten alle Testpersonen 1 klin. Einheit pro Kilogramm Körpergewicht Sekretin (2) i. v. verabreicht. Nach 10 Minuten begann eine Infusion von 1,5 E Sekretin/kg/KG und Stunde über insgesamt 210 Minuten. 90 Minuten nach Beginn der Infusion erhielten alle Probanden 3 VE (Voegtlin-Einheiten) Hypophysin R (3) subcutan injiziert, um die Gallenblase zur Kontraktion zu bringen und damit die Enzymsekretion des Pankreas zu stimulieren. Das Duodenalsekret wurde in Fraktionen von jeweils 10 Minuten Dauer in eisgekühlten Erlenmeyerkolben gesammelt. Diese Versuchsanordnung wurde bei 5 Personen durchgeführt; sie dienten als Kontrollkollektiv. (Siehe Schema 1)

---

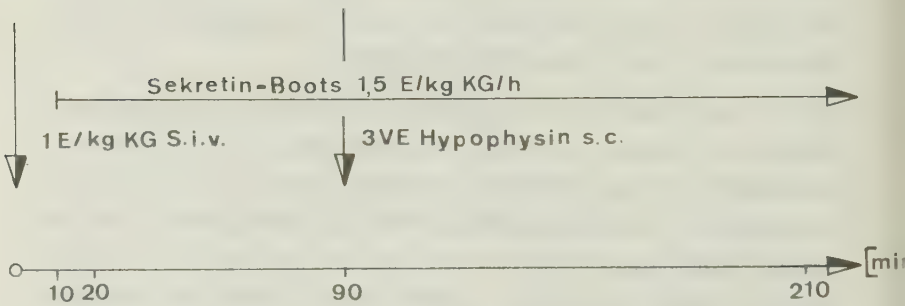
(1) Paspertin R: 2-Methoxy-4-amino-5-chlorbenzoesäure-N-amid-mono-hydrochlorid.
Firma: Kali-Chemie, Hannover

(2) Sekretin der Firma: Boots Pure Drugs, Nottingham /GB

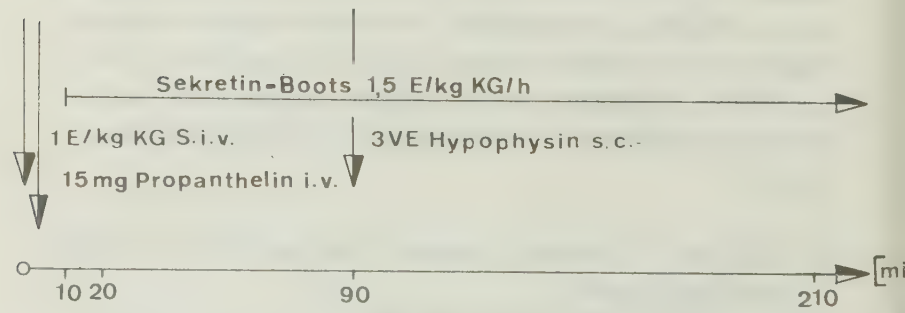
(3) Vasopressin: Fa. Hoechst, Frankfurt /Deutschland

Bei 5 weiteren Versuchen wurde identisch vorgegangen, nur erhielten die Testpersonen zu Beginn der Untersuchung 15 mg Propanthelin i.v. verabreicht. (Siehe Schema 2)

## Schema 1




## Schema 2




In der 2. Testreihe wurden die Untersuchungen an 4 gesunden Testpersonen durchgeführt. Bezüglich der Sondenlegung wurde - wie oben angegeben - verfahren. Die Nüchternsekretion wurde 20 Minuten

lang gesammelt. Anschließend wurde den Testpersonen 1 E S/kg KG und gleichzeitig 1 E/kg KG Cholecystokinin -Pankreozymin (CCK/PZ [1] verabreicht und das Duodenalsekret in drei Fraktionen von jeweils 20 Minuten Dauer gesammelt. Danach wurde den Probanden 15 mg Propanthelin [2] i. v. appliziert. Nach 20 Minuten Wartezeit wurde dann nochmals je 1 ES/kg KG und 1 E CCK/PZ/ kg KG i. v. injiziert und das Duodenalsekret erneut in drei Fraktionen von jeweils 20 Minuten Dauer gesammelt.

Das Duodenalsekret beider Versuchsreihen wurde in eisgekühlten Erlenmeyerkolben aufgefangen und sofort analysiert.

In allen Proben wurden bestimmt:

1.) Saftmenge
2.) pH mit Hilfe eines elektrischen pH-Meters der Firma Knick
3.) Bikarbonatkonzentration nach Scribner und Cailouette (3)
4.) Gesamtbilirubinkonzentration nach Jendrassik und Cleghorn (4)
5.) Enzymkonzentrationen:
    a) Trypsin nach Haverback (5)
    b) Amylase nach Schön und Mitarbeitern (6)
    c) Lipase nach Weber (7) in folgender Modifikation:
    Der Duodenalsaft wurde 1 : 500 verdünnt; um eine vollständige Aktivierung der Lipase zu erzielen, wurden dann pro 0,1 ml der Probe 0,1 ml einer 0,46 mol. Natriumcholatlösung hinzugefügt. Die Inkubationszeit beträgt 2 Stunden bei 37 $^{o}$ C.

Aus der Multiplikation der jeweiligen Konzentrationen mit den Saftmengen ergaben sich die Enzymgesamtmengen.
Von den gesamten Enzymbestimmungen erfolgt nur die für das Trypsin kinetisch und es wird ein chemisch genau definiertes Substrat verwandt (3).

---

(1) Hersteller: Fa. G. J. H. Research, Karolinska-Institut, Stockholm/Schweden,

(2) (Ketaman $^{R}$) der Fa.: Desitin-Werke, Karl Klinke, Hamburg (nicht im Handel)

(3) BAPA ($N^{a}$-Benzoyl-DL-Arginin-p-nitroanilid) Hersteller: Fa. Fluka AG., Buchs/Schweiz

Diese Methode besitzt die geringste Schwankungsbreite. Nachdem bei gesunden Personen die Parallelsekretion der Enzyme als gesichert gelten kann (55) wird im folgenden nur das Trypsin dargestellt.

Als Maßeinheiten wurden benutzt:

a) Saft in ml
b) Bikarbonat in mVal
c) Bilirubin in mg
d) Trypsin in mg und zwar durch Vergleich mit einer Eichkurve, die mit Hilfe bekannter Mengen von dreimal kristallisiertem Trypsin (1) aufgestellt wurde.

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse wurden die Mittelwerte (x), die Standardabweichungen ($S_D$) und die Streuung des Mittelwertes ($S_{XD}$) ermittelt. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Kollektiven erfolgte mittels des t-Testes nach Student (8). Die entsprechenden p-Werte für die Wahrscheinlichkeit, sowie alle statistischen Berechnungen erfolgten nach Richterich (8).

---

(1) Herstelle: Fa. Worthington, Los Angeles /USA

Wirkung des Propanthelinbromids auf die Volumen- und Bikarbonatsekretion

Das Hormon Sekretin wirkt selektiv auf die centroacinären bzw. die Schaltstückzellen des Pankreas, über welche die Wasser- und Bikarbonatabgabe erfolgt, es stimuliert also die hydrokinetische Funktion der Drüse (21). Mit der gewählten Versuchsanordnung und Dosierung von Sekretin war beabsichtigt, eine konstante Sekretion von Volumen und Bikarbonat zu erzielen, ehe ein ekbolischer Reiz gesetzt wurde. Es wurde daher zunächst untersucht, ob diese Voraussetzung durch die Injektion von 1 E /kg/KG Sekretin und die anschließende Infusion von 1,5 E/kg/KG/h Sekretin erfüllt wird und sich die Pankreassekretion über längere Zeit im Gleichgewicht befindet. Aus den Tabellen 1a und 1b sind die einzelnen Mengenangaben von Saft und Bikarbonat bei den einzelnen Versuchspersonen zu ersehen.

| Versuchsperson: | 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1+ | 60 | 72 | 42 | 48 | 27 | 59 | 44 | 30 | 90 |
| Nr. 2 | 32 | 66 | 42 | 36 | 56 | 47 | 38 | 50 | 74 |
| Nr. 3+ | 42 | 44 | 66 | 76 | 42 | 36 | 66 | 76 | 58 |
| Nr. 4+ | 24 | 30 | 39 | 32 | 52 | 45 | 36 | 50 | 30 |
| Nr. 5 | 18 | 17 | 32 | 30 | 18 | 28 | 18 | 13 | 14 |
| Mittelwerte: (x) | 55 | 46 | 44 | 44 | 35 | 43 | 40 | 44 | 53 |

Tab. 1a: Werte und Mittelwerte der Saftmenge in ml

| Versuchsperson: | Min. 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 + | 6,9 | 7,9 | 3,8 | 4,7 | 2,3 | 6,2 | 5,4 | 3,0 | 9,9 |
| Nr. 2 | 2,8 | 5,1 | 4,4 | 4,0 | 5,8 | 5,0 | 4,0 | 4,3 | 6,6 |
| Nr. 3 + | 5,8 | 4,7 | 7,8 | 8,0 | 3,9 | 2,8 | 3,5 | 9,0 | 6,7 |
| Nr. 4 + | 2,6 | 3,2 | 3,8 | 3,1 | 4,3 | 3,7 | 3,5 | 4,2 | 1,8 |
| Nr. 5 | 0,5 | 0,4 | 1,6 | 0,4 | 0 | 0 | 0,2 | 0,2 | 0 |
| Mittelwerte: (x) | 3,7 | 4,3 | 4,3 | 4,0 | 3,3 | 3,5 | 3,3 | 4,1 | 5,0 |

Tab. 1b: Werte und Mittelwerte der Bikarbonatmenge in mVal.

Betrachtet man nun die Verlaufskurve einer einzelnen Versuchsperson (Abb. 1), so ist nicht ohne weiteres ersichtlich, ob sich der Saftfluß im Gleichgewicht befindet. Ganz ähnlich verhält es sich mit der Bikarbonatsekretion.

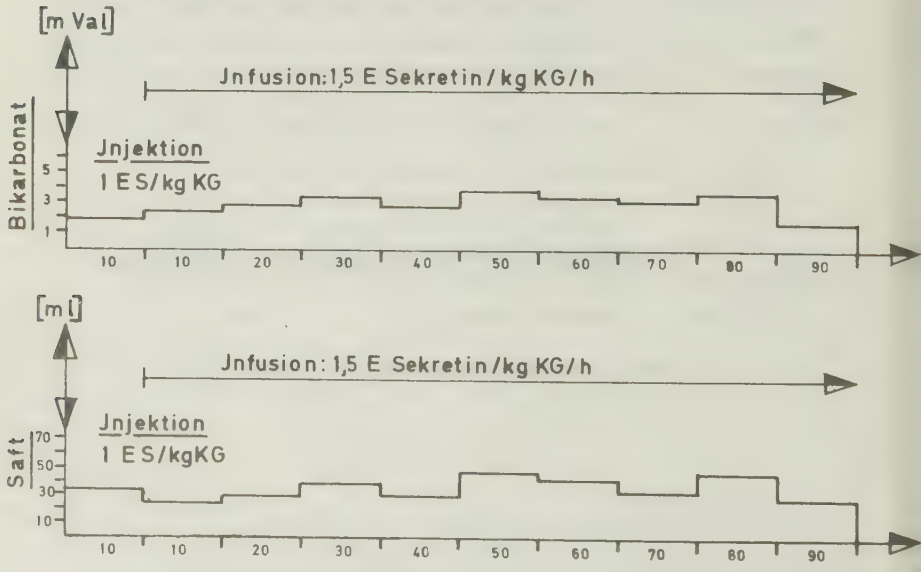



Abb. 1: Wirkung der Sekretin-Dauerinfusion auf Saft- und Bikarbonatsekretion bei einer Versuchsperson (Nr. 4)

Werden nun die Mittelwerte aller 5 Untersuchungen graphisch dargestellt, so erkennt man, daß sich ein Sekretionsgleichgewicht einstellt. (Abb. 1a)

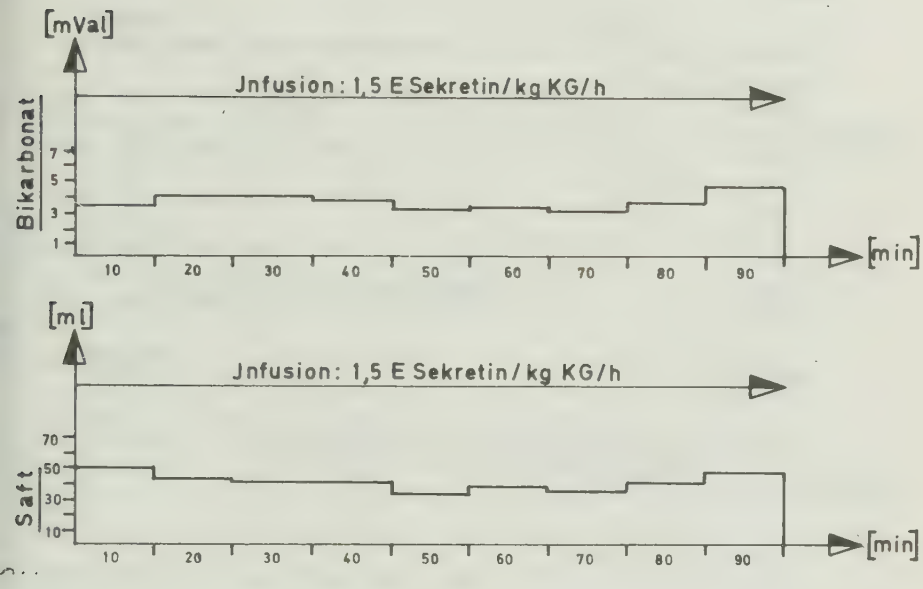



Abb. 1a: Graphische Darstellung der Mittelwerte von Saft- und Bikarbonatsekretion aller 5 Untersuchungen

Ein Vergleich der willkürlich gewählten ersten vier zehn-Minuten Fraktionen mit den letzten vier vor der Hypophysininjektion, die nach 90 Minuten erfolgte, ergibt weder für das Volumen, noch für die Bikarbonatsekretion einen signifikanten Unterschied. Das veranschaulichen sehr deutlich die obigen Abbildungen. Daraus kann man schließen, daß sich die hydrokinetische Sekretion im Gleichgewicht befindet. Dieses Ergebnis stimmt auch mit Versuchen am Hund (22) und am Schwein (23) überein.

Die Wirkung von Propanthelinbromid auf die hydrokinetische Pankreasfunktion bei derselben Versuchsperson wie in Abb. 1 geht aus Abb. 2 hervor, die Sekretionswerte aller 5 Testpersonen aus folgenden Tabellen.

| Versuchsperson: | Min. 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 + | 36 | 34 | 36 | 28 | 34 | 30 | 34 | 38 | 44 |
| Nr. 2 | 24 | 37 | 38 | 20 | 53 | 24 | 34 | 36 | 40 |
| Nr. 3 + | 34 | 9 | 17 | 22 | 32 | 37 | 36 | 37 | 35 |
| Nr. 4 + | 22 | 22 | 14 | 21 | 18 | 24 | 23 | 26 | 24 |
| Nr. 5 | 18 | 26 | 26 | 32 | 26 | 23 | 30 | 28 | 32 |
| Mittelwerte: (x) | 26 | 26 | 28 | 25 | 33 | 28 | 31 | 33 | 35 |

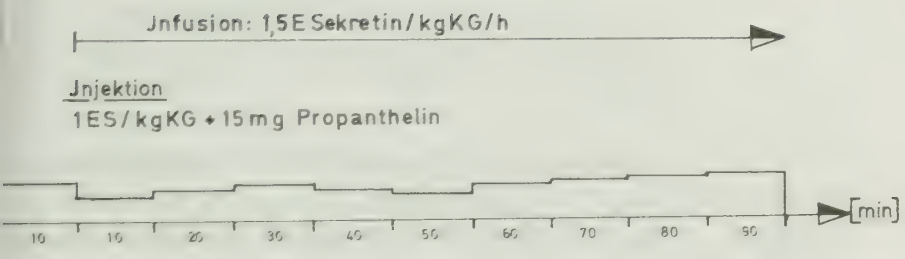
Tab. 2a: Werte und Mittelwerte der Saftmenge in ml nach Propanthelin.

| Versuchsperson: | Min. 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1+ | 4,2 | 4,6 | 4,8 | 3,7 | 4,4 | 3,8 | 4,3 | 4,8 | 5,3 |
| Nr. 2 | 1,6 | 3,2 | 5,0 | 2,8 | 7,2 | 3,0 | 4,5 | 4,8 | 5,4 |
| Nr. 3+ | 2,8 | 0,7 | 1,1 | 2,2 | 3,4 | 4,3 | 4,1 | 4,3 | 4,0 |
| Nr. 4+ | 1,9 | 2,4 | 2,9 | 2,6 | 2,0 | 3,1 | 2,7 | 3,0 | 2,6 |
| Nr. 5 | 1,7 | 2,7 | 2,4 | 3,2 | 3,0 | 2,7 | 2,5 | 3,2 | 3,9 |
| Mittelwerte: (x) | 2,5 | 2,7 | 3,2 | 2,9 | 4,0 | 3,4 | 3,6 | 4,0 | 4,2 |

Tab. 2b: Werte und Mittelwerte der Bikarbonatmenge in mVal nach Propanthelin.

Die mit + gekennzeichneten Versuchspersonen sind identisch denen aus Tab. 1a u. b, 2a u. b, 3a u. b, 4a u. b

a]




l]

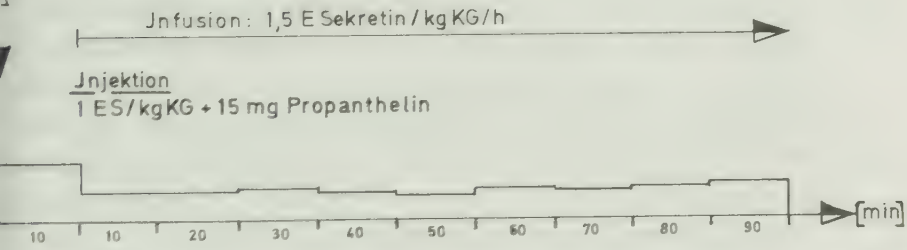



Abb. 2: Wirkung des Propanthelinbromids auf den durch Sekretindauerinfusion stimulierten Pankreas bei derselben Versuchsperson wie in Abb. 1.

Wie man sieht, findet sich auch unter der Wirkung von Propanthelin eine konstante Sekretionsrate unter den gewählten Bedingungen; gravierende Unterschiede fanden sich weder bei der Saftsekretion noch bei der Bikarbonatsekretion zwischen den ersten vier Fraktionen und den letzten vier vor der Hypophysininjektion. Wie bei den vorausgegenen Aussagen, werden auch bei den folgenden nur die ersten 90 Minuten bis zur Hypophysininjektion berücksichtigt, da die gesamte Infusionszeit aus zweierlei Gründen zu Verfälschungen führen könnte:

1.) Die Propanthelinwirkung könnte abnehmen und
2.) die Hypophysininjektion ruft einen Gallenblasenreflex hervor, damit könnte Galle in das Volumen eingehen.

Bei den drei identischen Versuchspersonen wurde das Saftvolumen unter der Wirkung von Propanthelinbromid um 42 % vermindert und bei der Bikarbonatsekretion ergab sich ein prozentualer Rückgang von 32 %. Betrachtet man dagegen die beiden Gesamtkollektive, so ergeben sich folgende Größenordnungen: die Einschränkung der Saftsekretion beträgt jetzt 32 %, die der Bikarbonatsekretion geht um 20 % zurück. Daraus ergibt sich, daß bei dem einen Kollektiv bezüglich der Einschränkung sowohl beim Saftvolumen ein deutlicher Unterschied als auch bei der Bikarbonatsekretion besteht. Bei dem Gesamtkollektiv wurde das Saftvolumen und die Bikarbonatsekretion nicht so stark gemindert. Diese hier ermittelten Ergebnisse stimmen auch mit anderen Autoren, wie Bock et al. (13) überein.

Die Sekretindauerinfusion bewirkt nun aber auch, wie Untersuchungen am Menschen ergaben (18, 19), neben einer starken Saft- und Bikarbonatsekretion eine, wenn auch geringe, Stimulierung der Enzymsekretion.

## Der Einfluß von Propanthelinbromid auf die Trypsinsekretion

Wie Forell et al. (18. 19) zeigen konnten, kommt es nach einer durch Hypophysin hervorgerufenen Kontraktion der Gallenblase in Abhängigkeit von der Menge konzentrierter Galle, die in das Duodenum abgegeben wird, zu einem Anstieg der Enzymsekretion des Pankreas. Um analog dem Vorgehen von Forell einen Gallefluß in das Duodenum zu erreichen, erhielten die Probanden 90 Minuten nach Beginn der Sekretindauerinfusion drei Voegtlin-Einheiten ( 3 VE) Hypophysin subcutan injiziert. Als Maß für den Gallefluß wurde nach Best und Taylor (37) die Bilirubinausscheidung herangezogen.

Nach einer Latenzzeit von durchschnittlich 10 Minuten kam es zu einer Kontraktion der Gallenblase, die Blasengalle gelangte in das Duodenum, gleichzeitig kam es zu einem starken Anstieg der Trypsinkonzentration und Gesamtausscheidung, wie Abb. 3 deutlich zeigt. Die einzelnen Werte und Mittelwerte für die Trypsin- und Bilirubinmenge sind Tabelle 3a und b zu entnehmen. Bereits während der Sekretininfusion vor der Applikation von Hypophysin findet sich eine beachtliche Trypsinsekretion, die in ihrem Ausmaß vom spontanen Gallefluß abhängt - siehe auch Abb. 5 - aber auch beobachtet wird, wenn das sekretinstimulierte Duodenalsekret gallefrei ist (Abb. 3). Diese Angaben stimmen mit anderen Autoren überein. (13)

| Versuchsp. | 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' | 100' | 110' | 120' | 130' | 140' | 150' | 160' | 170' | 180' | 190' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. $1^+$ | 15 | 24 | 9 | 13 | 7 | 14 | 16 | 5 | 17 | 11 | 20 | 36 | 55 | 18 | 24 | 6 | 6 | 9 | 4 |
| Nr. 2 | 16 | 27 | 24 | 21 | 21 | 21 | 20 | 23 | 29 | 21 | 37 | 112 | 108 | 59 | 25 | 14 | 21 | 21 | 12 |
| Nr. $3^+$ | 19 | 16 | 28 | 52 | 18 | 13 | 17 | 30 | 26 | 22 | 21 | 19 | 17 | 10 | 21 | 28 | 13 | 4 | 7 |
| Nr. $4^+$ | 7 | 9 | 13 | 9 | 18 | 21 | 14 | 25 | 13 | 7 | 12 | 32 | 66 | 37 | 30 | 11 | 10 | 12 | 5 |
| Nr. 5 | 8 | 3 | 14 | 14 | 3 | 10 | 13 | 3 | 2 | 8 | 26 | 36 | 14 | 9 | 2 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Mittelw. | 13 | 16 | 18 | 22 | 15 | 16 | 16 | 17 | 17 | 14 | 23 | 47 | 52 | 27 | 20 | 13 | 10 | 9 | 12 |

Tab. 3a : Werte und Mittelwerte von Trypsin vor Hypophysin ohne Propanthelin

Werte und Mittelwerte von Trypsin nach Hypophysin ohne Propanthelin

| Versuchsp. | 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' | 100' | 110' | 120' | 130' | 140' | 150' | 160' | 170' | 180' | 190' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. $1^+$ | o, 1 | 0 | 0 | 1, 3 | 0, 5 | 0, 3 | 1, 3 | 0, 3 | 0, 8 | 0, 1 | 9, 1 | 8, 4 | 10, 3 | 1, 7 | 0, 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nr. 2 | 0, 7 | 1, 4 | 1, 0 | 1, 1 | 1, 4 | 1, 5 | 1, 1 | 1, 4 | 2, 1 | 1, 3 | 3, 3 | 10, 8 | 9, 6 | 3, 6 | 1, 6 | 1, 4 | 2, 0 | 1, 6 | 1, 1 |
| Nr. $3^+$ | 0, 5 | 1, 0 | 1, 3 | 1, 0 | 0, 8 | 0, 5 | 0, 5 | 0, 9 | 0, 6 | 1, 3 | 0, 6 | 1, 8 | 1, 4 | 1, 1 | 1, 4 | 1, 4 | 0, 3 | 0, 1 | 0, 6 |
| Nr. $4^+$ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0, 7 | 0, 3 | 0 | 3, 2 | 10, 6 | 19, 2 | 14, 5 | 4, 1 | 0, 5 | 0, 3 | 0, 2 | 0, 2 |
| Nr. 5 | 0, 3 | 0 | 0 | 0, 2 | 0, 1 | 0, 2 | 0, 1 | 0 | 0 | 0, 1 | 1, 7 | 1, 5 | 0, 5 | 0, 4 | 0, 1 | 0 | 0 | 0 | 1, 5 |
| Mittelw. | 0, 3 | 0, 5 | 0, 5 | 0, 7 | 0, 6 | 0, 5 | 0, 6 | 0, 7 | 0, 8 | 0, 6 | 3, 6 | 6, 6 | 8, 2 | 4, 2 | 1, 6 | 0, 7 | 0, 5 | 0, 4 | 0, 7 |

Tab. 3b: Werte und Mittelwerte des Bilirubin vor Hypophysin ohne Propanthelin

Werte und Mittelwerte des Bilirubin nach Hypophysin ohne Propanthelin

Die Abbildung 3 stellt anschaulich das oben erwähnte dar. Man sieht, daß unter der Sekretindauerinfusion eine basale Enzymsekretion erfolgt, ohne daß Galle ins Duodenum fließt.

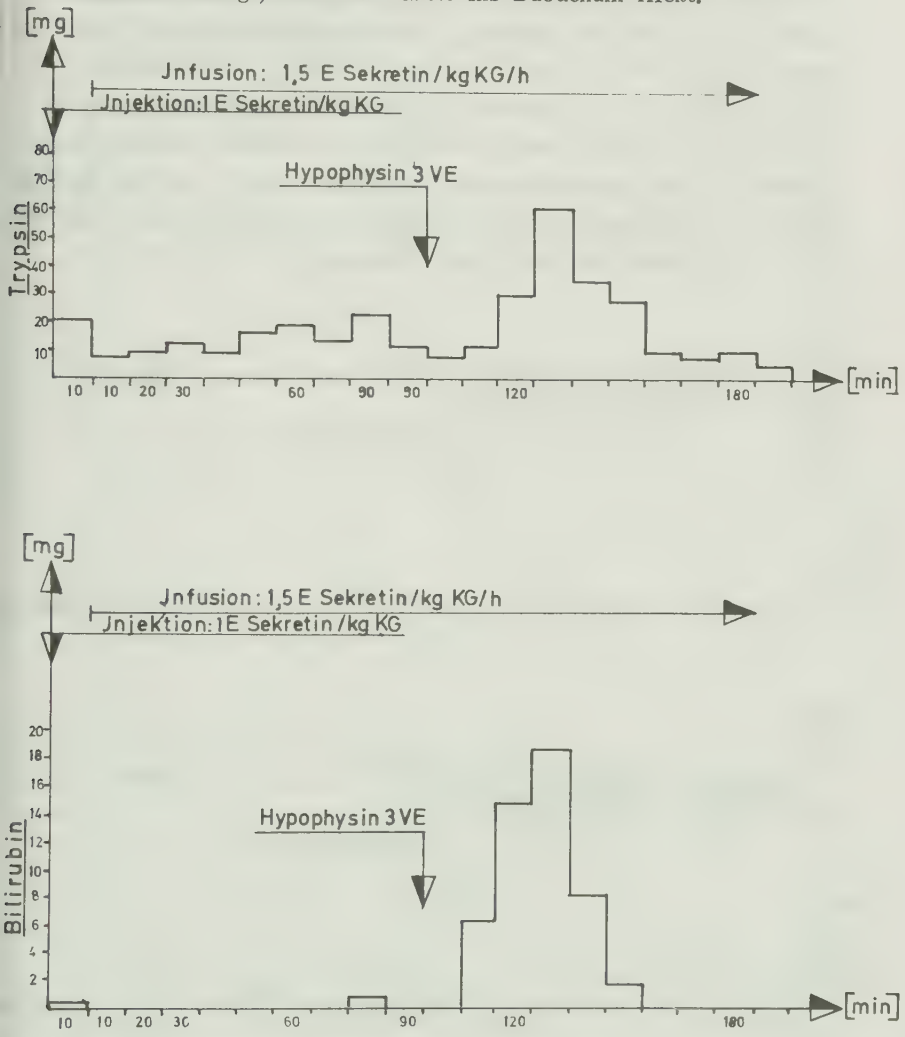



Abb. 3: Wirkung des Hypophysins auf die Enzymsekretion in Abhängigkeit vom Gallefluß, der durch Bilirubin dargestellt ist, bei Versuchsperson Nummer 4.

Zur Klärung, ob nun beim Einfluß der Galle auf die Enzymsekretion des Pankreas cholinerge Mechanismen beteiligt sind, wurde bei 5 Personen 15 mg Propanthelin i. v. zu Beginn des Versuches appliziert, während bei den anderen 5 Testpersonen die gleiche Versuchsanordnung ohne Propanthelin durchgeführt wurde. Die Abbildung 4 zeigt, daß durch die intravenöse Injektion des Propanthelinpromids zu Beginn der Infusion zwar eine durch den Gallefluß bedingte Steigerung der Enzymsekretion nahezu verhindert wird, aber der geringe basale Enzymspiegel unbeeinflußt bleibt. Die einzelnen Werte sind der Tabelle 4 a und b auf Seite 18 zu entnehmen.

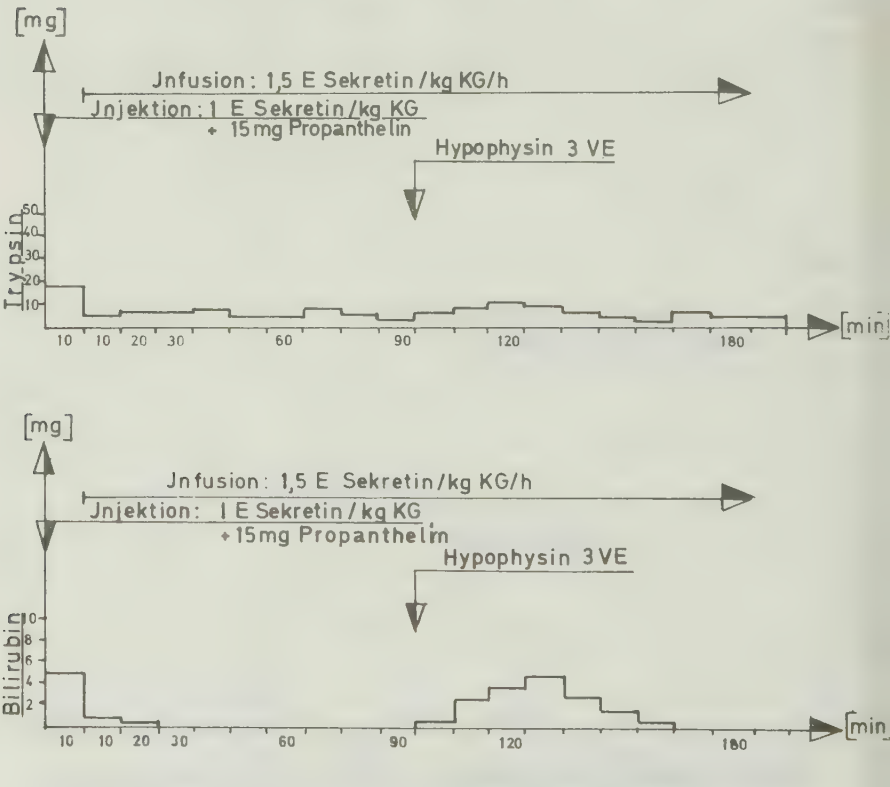



Abb. 4: Hemmung der Enzymsekretion des Pankreas durch Propanthelin; abgebildet ist wieder Versuchsperson Nummer 4.

| Versuchsp. | 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' | 100' | 110' | 120' | 130' | 140' | 150' | 160' | 170' | 180' | 190' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1+ | 5 | 4 | 5 | 3 | 5 | 3 | 5 | 9 | 7 | 16 | 7 | 15 | 10 | 11 | 12 | 13 | 10 | 8 | 16 |
| Nr. 2 | 7 | 4 | 3 | 2 | 4 | 2 | 4 | 6 | 6 | 8 | 8 | 12 | 10 | 10 | 6 | 6 | 2 | 4 | 4 |
| Nr. 3+ | 5 | 2 | 8 | 5 | 6 | 6 | 7 | 6 | 6 | 10 | 10 | 12 | 11 | 10 | 8 | 12 | 16 | 9 | 7 |
| Nr. 4+ | 3 | 4 | 4 | 6 | 3 | 3 | 6 | 5 | 3 | 6 | 7 | 10 | 9 | 6 | 4 | 3 | 6 | 5 | 5 |
| Nr. 5 | 5 | 8 | 6 | 8 | 9 | 9 | 8 | 7 | 7 | 8 | 12 | 11 | 10 | 12 | 7 | 7 | 9 | 11 | 10 |
| Mittelw. | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 7 | 6 | 10 | 9 | 12 | 10 | 10 | 7 | 8 | 9 | 7 | 8 |

Tab. 4a: Werte und Mittelwerte von Trypsin vor Hypophysin mit Propanthelin

Werte und Mittelwerte von Trypsin nach Hypophysin mit Propanthelin

| Versuchsp. | 10' | 20' | 30' | 40' | 50' | 60' | 70' | 80' | 90' | 100' | 110' | 120' | 130' | 140' | 150' | 160' | 170' | 180' | 190' |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1,0 | 2,2 | 3,0 | 1,5 | 0,8 | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nr. 2 | 0,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3,0 | 3,8 | 2,7 | 2,6 | 0,7 | 0,1 | 0 | 0 | 0,3 |
| Nr. 3+ | 1,6 | 0,2 | 1,7 | 1,3 | 2,4 | 1,9 | 2,2 | 2,1 | 1,1 | 2,0 | 3,2 | 3,8 | 3,6 | 2,2 | 1,5 | 2,8 | 4,0 | 2,8 | 3,5 |
| Nr. 4+ | 0,5 | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 2,3 | 3,1 | 4,2 | 2,4 | 1,1 | 0,1 | 0,1 | 0 | 0 |
| Nr. 5 | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 | 1,0 | 2,3 | 3,1 | 2,9 | 2,8 | 3,6 | 1,1 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 1,4 |
| Mittelw. | 0,5 | 0 | 0,3 | 0,3 | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 1,1 | 2,8 | 3,3 | 3,0 | 2,3 | 0,9 | 0,6 | 0,8 | 0,4 | 1,0 |

Tab. 4b: Werte und Mittelwerte von Bilirubin vor Hypophysin mit Propanthelin

Werte und Mittelwerte von Bilirubin nach Hypophysin mit Propanthelin

Nun wurde der Zeitraum von 40 Minuten Dauer vor und nach der Hypophysininjektion verglichen. Die Abbildung 5 gibt den Sekretionsablauf während der gesamten Infusionsdauer wieder. Abgebildet sind jeweils die Mittelwerte aller Testpersonen zusammengenommen. Man sieht deutlich, daß unter der Wirkung des Hypophysins und des dadurch bedingten Galleflußes eine Steigerung der Trypsinsekretion eingetreten ist. 40 Minuten nach der subcutanen Injektion von 3 VE Hypophysin ist das Sekretionsmaximum erreicht; danach fällt die Sekretionsrate wieder steil ab und erreicht innerhalb von 60 Minuten erneut das Sekretionsniveau vor der Hypophysininjektion.

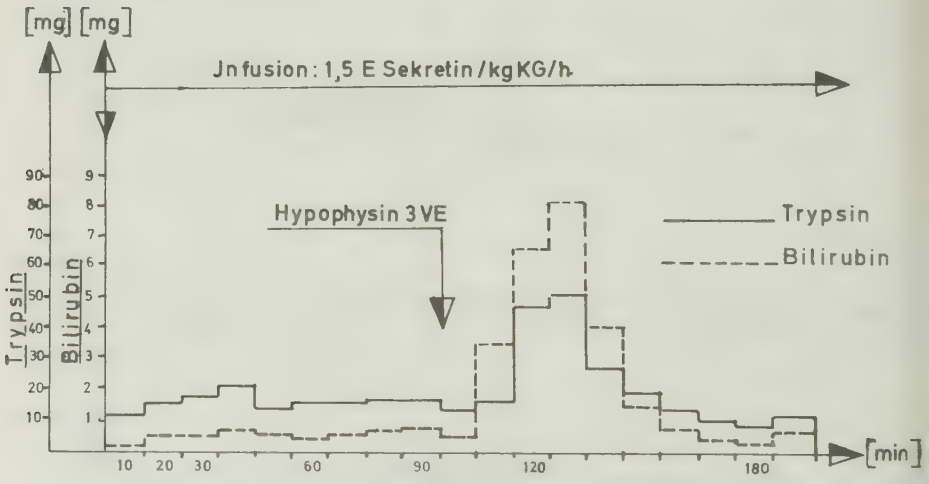



Abb. 5: Sekretionsablauf aller Testpersonen, dargestellt durch die jeweiligen Mittelwerte. Mittelwerte aus 3a und b; n=5

Eine prozentuale Auswertung der Trypsinausscheidung 40 Minuten vor und 40 Minuten nach Hypophysininjektion ergab trotz des verzögerten Wirkungseintrittes von Hypophysin einen sehr erheblichen Unterschied von 43 %, die Trypsinausscheidung wird also beinahe um die Hälfte gesteigert.

Betrachtet man nun denselben Ablauf (Abb. 6) unter dem Einfluß des Propanthelinbromids, so sieht man, daß nach der Injektion des Hypophysins:

1.) weniger Galle ins Duodenum abfließt, und
2.) ein Ansteigen der Enzymsekretion weitgehend ausbleibt.

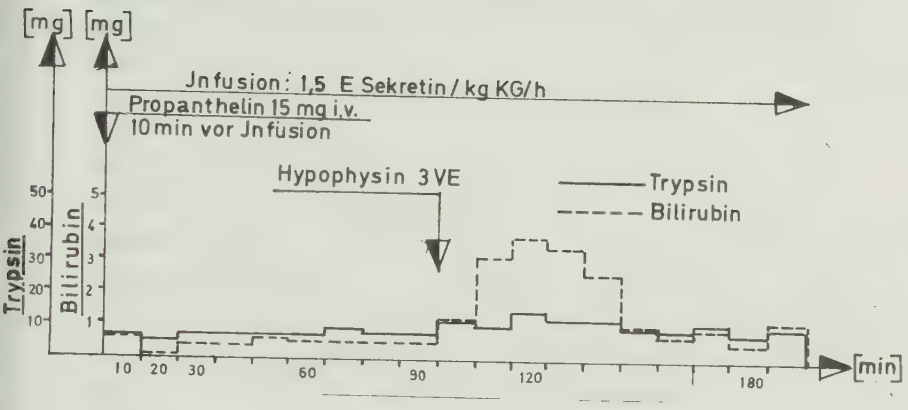



Abb. 6: Sekretionsablauf von Trypsin und Bilirubin unter dem Einfluß des Propanthelins. n=5

Bei der Trypsinsekretion der Test- bzw. der Kontrollpersonen nach subcutaner Injektion von 3 VE Hypophysin findet sich eine erheblich verminderte Enzymabgabe nach Gabe von Propanthelin. Diese starke Minderung der Enzymsekretion des exokrinen Pankreas stimmt mit den Angaben in der Literatur überein (13).

Bei den drei Testpersonen, die sich für den Doppeltest zur Verfügung stellten - die in Tabelle 4a und b mit $^{+}$ gekennzeichneten Probanden - kann man feststellen, daß sich auch die Trypsinsekretion während des gesamten Zeitraumes von 100 Minuten nach der subcutanen Injektion von 3 VE Hypophysin durch Propanthelin hochsignifikant hemmen ließ, während sich bei der Trypsinausscheidung, wenn man das Gesamtkollektiv heranzieht, keine so starken Unterschiede mehr sichern ließen.

Bei der Analyse der Ergebnisse fanden sich folgende prozentmäßige Größenordnungen: Bei den Personen, die sich dem Doppeltest unterzogen, fand sich eine Minderung der Trypsinmenge von 49 %, die Enzymsekretion wurde also fast auf die Hälfte reduziert. Bei dem Gesamtkollektiv aller Probanden dagegen ergab sich eine Einschränkung von 38 %, somit auch hier eine Herabsetzung der Enzymausscheidung des exokrinen Pankreas von mehr als einem Drittel.

## Wirkung von Propanthelinbromid auf die hormonal stimulierte Pankreassekretion

Nach intravenöser Injektion von Cholecystokinin-Pankreozymin erfolgt bekanntlich sowohl eine Kontraktion der Gallenblase, als auch eine Steigerung der Pankreassekretion, insbesondere der Enzymabgabe der Bauchspeicheldrüse. Das CCK/PZ stimuliert in erster Linie die ekbolische Funktion der Bauchspeicheldrüse, in geringem Maße jedoch auch die Volumen- und Bikarbonatsekretion.

Daß Cholecystokinin-Pankreozymin auf zwei so unterschiedliche Organe wie die Gallenblase und das Pankreas wirkt, hat bis in jüngster Zeit zu der Annahme zweier voneinander nicht trennbarer Hormone geführt (38, 39). Aufgrund der Untersuchungen von Jorpes (25) kann jetzt aber als sicher gelten, daß sowohl für die ekbolische als auch die cholecystokinetische Wirkung nur ein Hormon - das CCK/PZ - verantwortlich ist, dessen Struktur weitgehend aufgeklärt ist.

Es sollte hier nun untersucht werden, ob die enzymstimulierende Wirkung dieses Hormons durch Propanthelinbromid hemmbar ist, außerdem, ob die Gabe des Anticholinergicums die cholecystokinetische Aktivität beeinflußt. CCK/PZ wurde in Dosen von 1 klin. E/kg KG gegeben und gleichzeitig wurde Sekretin in einer Dosis von 1 E/kg KG verabreicht, um einen ausreichenden Saftfluß und damit die vollständige Ausschwemmung der Pankreasenzyme aus dem Gangsystem der Bauchspeicheldrüse zu erreichen. Inwieweit Saftfluß und Bikarbonatabgabe nach diesem kombinierten hormonalen Reiz ebenfalls durch Propanthelin beeinflußbar war, wurde zusätzlich geprüft.

Der Einfluß von Propanthelin auf die Saftsekretion und Bikarbonatabgabe des exokrinen Pankreas, die durch einen Sekretin-Cholecystokinin-Pankreozymin-Reiz stimuliert wurde, geht aus Tabelle 5a und b hervor, die graphische Darstellung der Mittelwerte aller Probanden aus Abbildung 7.

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 60 | 24 | 20 | 60 | 25 | 7 |
| Nr. 2 | 90 | 68 | 44 | 36 | 22 | 18 |
| Nr. 4 | 110 | 72 | 26 | 86 | 44 | 26 |
| Mittelwerte | 94 | 67 | 31 | 66 | 40 | 15 |

Tab. 5a: Werte und Mittelwerte der Saftmenge in ml ohne Propanthelin 1. SC-Reiz

Werte und Mittelwerte mit Propanthlin 2. SC-Reiz

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 4,7 | 0,9 | 0,6 | 4,6 | 1,6 | 0,1 |
| Nr. 2 | 6,7 | 2,2 | 1,1 | 2,0 | 1,5 | 1,2 |
| Nr. 3 | 9,7 | 6,8 | 2,3 | 8,3 | 4,6 | 2,6 |
| Nr. 4 | 9,7 | 6,7 | 2,2 | 7,7 | 3,4 | 1,0 |
| Mittelwerte | 7,7 | 4,3 | 1,6 | 5,5 | 2,7 | 1,2 |

Tab. 5b: Werte und Mittelwerte der Bikarbonatmenge (mval) ohne Propanthelin 1. SC-Reiz

Werte und Mittelwerte mit Propanthelin 2. SC-Reiz

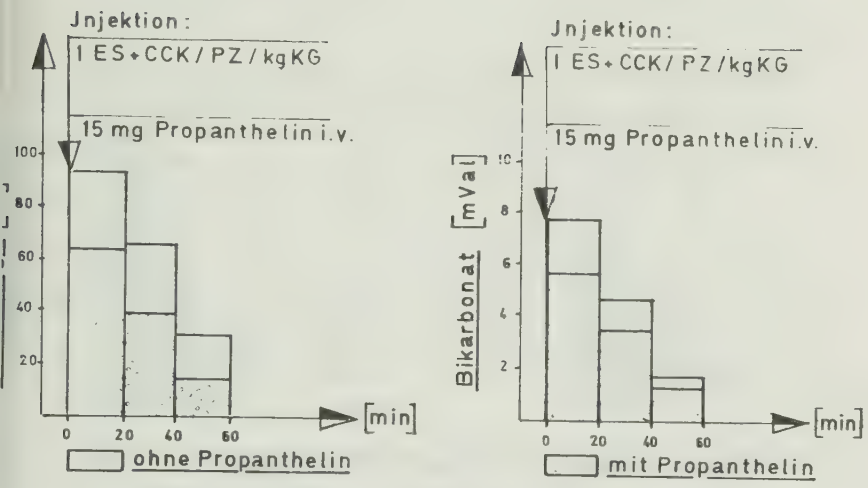



Abb. 7: Sekretionswerte der durch SC stimulierten und mit Propanthelin gehemmten Pankreassekretion. N = 4

ohne Propanthelin mit Propanthelin

Um jedoch zu beweisen, daß die geringere Volumen- und Bikarbonatsekretion nach dem 2. Sekretionsreiz auch ohne Propanthelingabe die Regel ist, oder ob sie tatsächlich eine Wirkung des Propanthelins ist, wurde einem Kontrollkollektiv (N = 4) ebenfalls in Abständen von 60 Minuten 2-mal jeweils 1 klin. E/kg KG der beiden Hormone Sekretin und Cholecystokinin/Pankreozymin verabreicht. Die Sekretionswerte der vier Kontrollpersonen gehen aus Tabelle 6a und b, die graphische Abbildung der Mittelwerte aus Darstellung 8 hervor.

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 164 | 50 | 24 | 140 | 40 | 18 |
| Nr. 2 | 116 | 52 | 20 | 120 | 48 | 20 |
| Nr. 3 | 96 | 48 | 30 | 80 | 56 | 32 |
| Nr. 4 | 100 | 68 | 30 | 110 | 64 | 30 |
| Mittelwerte | 119 | 54 | 26 | 112 | 52 | 23 |

Tab. 6a Werte und Mittelwerte der Saftmenge
nach 1. SC-Reiz nach 2. SC-Reiz

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 13,1 | 4,1 | 1,0 | 11,5 | 2,6 | 0,8 |
| Nr. 2 | 9,0 | 5,7 | 2,0 | 10,8 | 5,1 | 1,4 |
| Nr. 3 | 5,4 | 2,7 | 1,6 | 5,3 | 3,8 | 1,8 |
| Nr. 4 | 7,2 | 6,8 | 3,4 | 9,9 | 6,4 | 2,8 |
| Mittelwerte | 8,7 | 4,8 | 2,0 | 9,6 | 4,3 | 1,8 |

Tab. 6b: Werte und Mittelwerte der Bikarbonatmenge
nach 1. SC-Reiz nach 2. SC-Reiz

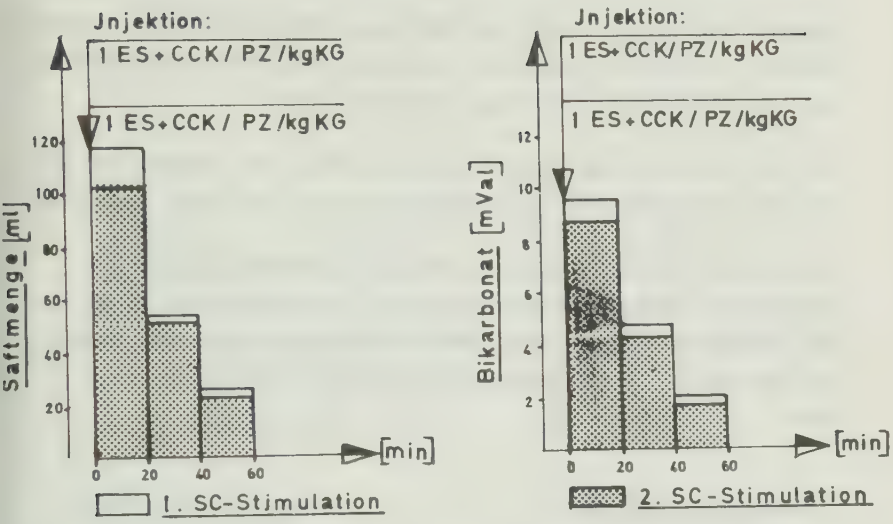



Abb. 8 : Sekretionswerte der durch SC-Reiz stimulierten und nach 1 Stunde wiederholt durch SC-Reiz stimulierten Pankreassekretion (N = 4)

1. SC-Reiz 2. SC-Reiz

In dem Kontrollkollektiv führte die zweimalige Sekretin-CCK/PZ-Injektion zu einer reproduzierbaren hydrokinetischen Sekretionsantwort, merkbare Unterschiede fanden sich weder für das Volumen noch für das Bikarbonat.

Das Kontrollkollektiv ist mit dem Propanthelinbromidkollektiv vergleichbar, nach dem 1. Sekretionsreiz fanden sich weder für die Volumenabgabe noch für die Bikarbonatmenge große Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Dagegen wirkt Propanthelin nach hormonaler Stimulation auf die Sezernierung von Saftfluß und Bikarbonat einschränkend. Die Minderung des Saftflußes war deutlich. Im Gegensatz zur Sekretindauerinfusion ist bei der Sekretin-Cholecystokinin/Pankreozymin-

Injektion die Einschränkung der Bikarbonatsekretion nach Propanthelin stärker, wie aus den Tabellen und Kurven ersichtlich ist, verglichen mit dem Kontrollkollektiv sogar sehr ausgeprägt.

Betrachtet man nun die prozentuale Minderung, die Propanthelin hervorruft, so ergibt sich bei der Saftmenge eine Minderung von 41 %.

Der Einfluß von 15 mg Propanthelin auf die Sekretin-CCK/PZ stimulierte Pankreasenzymsekretion geht aus Tabelle 7a hervor, die jeweilige Bilirubinmenge, die im Duodenalsaft gemessen wurde, aus Tabelle 7b. Die Mittelwerte sind in Abb. 9 graphisch dargestellt.

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 42 | 13 | 13 | 20 | 10 | 2 |
| Nr. 2 | 52 | 16 | 14 | 11 | 5 | 4 |
| Nr. 3 | 156 | 49 | 9 | 26 | 12 | 3 |
| Nr. 4 | 117 | 64 | 9 | 32 | 7 | 1 |
| Mittelwerte | 92 | 35 | 11 | 22 | 9 | 3 |

Tab. 7a: Werte und Mittelwerte des Trypsins (in mg) ohne Propanthelin 1. SC-Reiz

Werte und Mittelwerte mit Propanthelin 2. SC-Reiz

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 5,3 | 0,8 | 0,3 | 3,3 | 1,4 | 0,1 |
| Nr. 2 | 10,7 | 1,6 | 0,9 | 1,2 | 1,3 | 0,6 |
| Nr. 3 | 16,2 | 3,5 | 0,1 | 3,8 | 1,6 | 0 |
| Nr. 4 | 21,1 | 6,4 | 0,1 | 5,1 | 1,5 | 0,1 |
| Mittelwerte | 13,3 | 3,0 | 0,4 | 3,4 | 1,5 | 0,2 |

Tab. 7b: Werte und Mittelwerte des Bilirubins (in mg) ohne Propanthelin 1. SC-Reiz

Werte und Mittelwerte mit Propanthelin 2. SC-Reiz

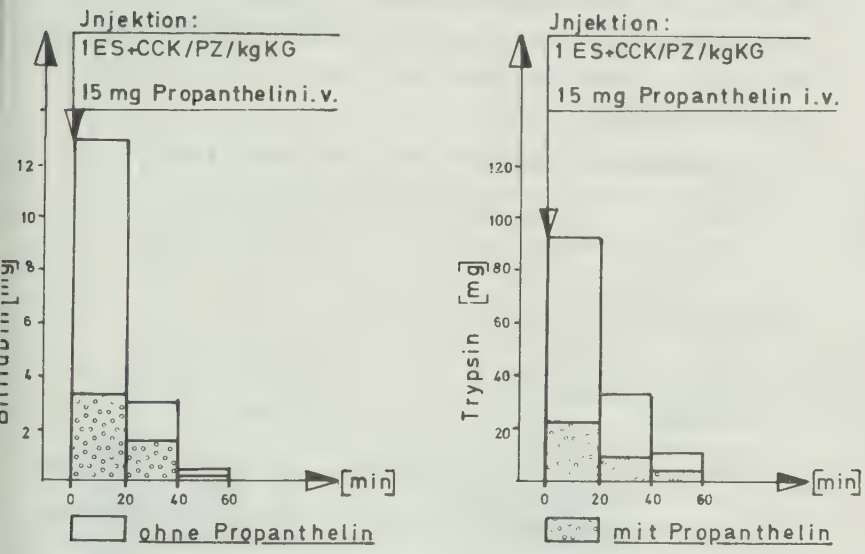



Abb. 9: Einfluß von 15 mg Propanthelin auf die Sekretin-CCK/PZ stimulierte Enzymsekretion. Darstellung der Mittelwerte

Nach der Injektion von Propanthelinbromid rief die erneute Gabe von Sekretin und Cholecystokinin/Pankreozymin nur noch eine sehr geringe Enzymsekretion hervor, zugleich fiel aber auch der Gallenblasenreflex - als Parameter diente die Bilirubinausscheidung- sehr viel schwächer aus.

Bei diesem Ergebnis ist allerdings zu berücksichtigen, daß normalerweise die Enzymsekretion nach dem wiederholten S-CCK/PZ-Reiz geringer ist. Als Ursache wird eine Auswaschung präformierter Enzyme aus dem Gangsystem ("washing out") durch den 1. Reiz diskutiert. Diese ausgewaschenen Enzyme sollen sich zu der eigentlichen hormoninduzierten Enzymsekretion addieren (44).

Um daher Aussagen über das Ausmaß der propanthelinbewirkten Hemmung der Enzymsekretion machen zu können, wurde ein Kontrollkollektiv (N = 4) zum Vergleich herangezogen. Die Sekretionswerte dieser 4 Kontrollpersonen gehen aus Tabelle 8a und b, sowie aus Abbildung 10 hervor.

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 150 | 32 | 11 | 104 | 21 | 7 |
| Nr. 2 | 84 | 13 | 5 | 67 | 12 | 4 |
| Nr. 3 | 82 | 19 | 9 | 54 | 25 | 15 |
| Nr. 4 | 82 | 34 | 9 | 76 | 23 | 9 |
| Mittelwerte | 97 | 25 | 9 | 75 | 20 | 9 |

Tab. 8 a: Werte und Mittelwerte der abgegebenen Trypsinmenge (in mg) 1. SC-Reiz

Werte und Mittelwerte der abgegebenen Trypsinmenge (in mg) 2. SC-Reiz

| Versuchsperson | 20' | 40' | 60' | 80' | 100' | 120' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nr. 1 | 24, 9 | 0, 6 | 0, 02 | 9, 8 | 0, 2 | 0, 02 |
| Nr. 2 | 14, 2 | 0, 4 | 0, 1 | 9, 8 | 0. 9 | 0, 1 |
| Nr. 3 | 37, 4 | 1, 2 | 0, 1 | 9, 9 | 3, 0 | 1, 2 |
| Nr. 4 | 23, 0 | 3, 7 | 0, 1 | 15, 8 | 0, 9 | 0, 1 |
| Mittelwerte | 25, 0 | 1, 5 | 0, 07 | 11, 3 | 1, 5 | 0, 4 |

Tab. 8b: Werte und Mittelwerte des Bilirubins (in mg) 1. SC-Reiz

Werte und Mittelwerte des Bilirubins (in mg) 2. SC-Reiz

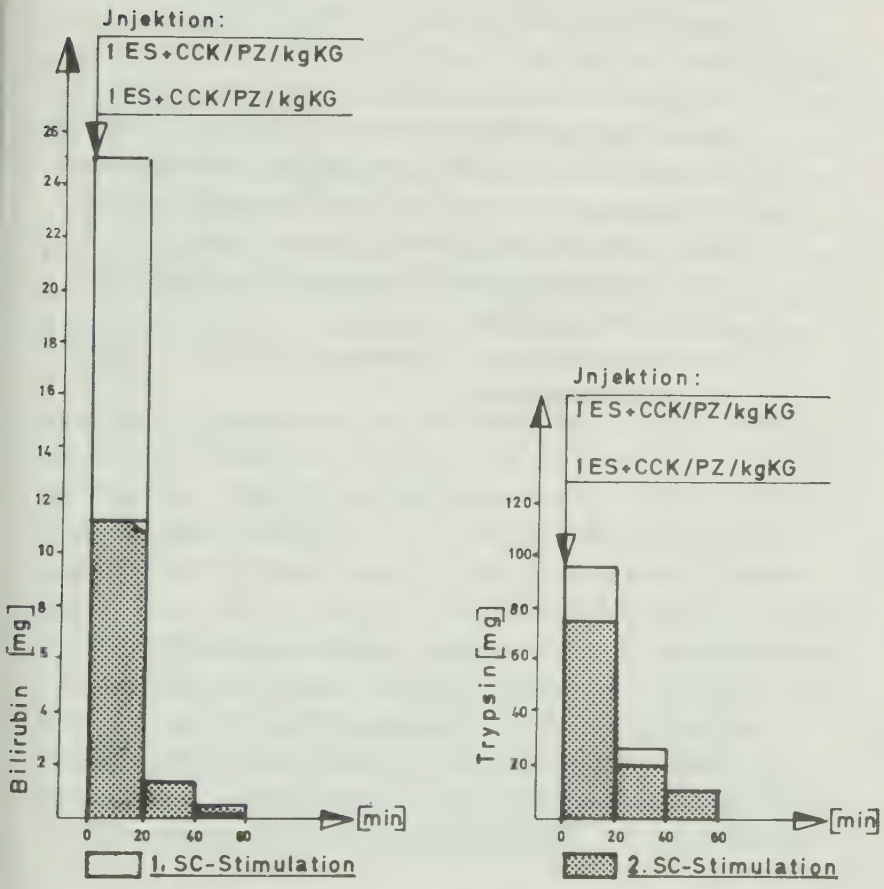



Abb. 10: Hemmung der Enzymsekretion beim Kontrollkollektiv ( n = 4)

Ein Vergleich der beiden Kontrollkollektive ermöglicht folgende Aussagen:

1.) In beiden Kollektiven rief die erste Sekretin-CCK/PZ-Injektion eine nahezu identische Trypsinsekretion hervor, deutliche Unterschiede fanden sich nicht.

2.) In beiden Kollektiven fand sich nach der 2. Injektion der Hormone eine deutlich geringere Trypsinsekretion als nach dem 1. Reiz, doch war der Rückgang nach zusätzlicher intravenöser Injektion von Propanthelin sehr viel ausgeprägter als bei den Kontrollpersonen. Die prozentuale Minderung betrug 76 % bzw. 21 %.

3.) Durch die zusätzliche Injektion von Propanthelin wird die Enzymsekretion verglichen mit der Sekretionsantwort auf den 2. Reiz im Kontrollkollektiv in erheblichem Maße vermindert, was die Darstellungen deutlich veranschaulichen.

4.) In beiden Kollektiven war die Bilirubinausschüttung nach dem 2. Sekretionsreiz deutlich weniger als nach dem 1. Reiz, im Kontrollkollektiv lag sie im Mittel nach beiden Reizen erheblich höher.

5.) Die Sekretionsgipfel von Trypsin und Bilirubin traten immer gleichzeitig auf.

## Diskussion

Aus mehreren Untersuchungen (18, 19, 63) geht hervor, daß beim Menschen Galle, die in das Duodenum gelangt, die hydrokinetische und ekbolische Pankreassekretion stimuliert. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus zu leisten.

Eine Gallenblasenkontraktion ließ sich in der gewählten Versuchsanordnung durch die i. m. Gabe von Hypophysin erzielen. Es wurde dabei die bekannte kontrahierende Wirkung dieses Hormons auf glatte Muskulatur ausgenützt. Sobald sich die Gallenblase nach einer unterschiedlich langen Latenzzeit kontrahierte und konzentrierte Blasengalle in das Duodenum gelangte, kam es zu einem kräftigen Anstieg der Enzymsekretion des Pankreas. Dieser Enzymanstieg war durch die im therapeutischen Bereich liegende Dosis von 15 mg Propanthelin i. v. nahezu vollständig hemmbar, während der Gallenblasenreflex - wenn auch schwächer - immer eintrat. Die Beteiligung cholinerger Mechanismen bei der Wirkung der Galle auf die Pankreassekretion ist daher wahrscheinlich, möglicherweise verläuft der Sekretionsreiz über kurze duodeno - pankreatische Reflexbögen, die Thomas (61) postuliert.

Eine weitere Interpretation der Ergebnisse wird dadurch erschwert, daß auch die Wirkungen der Hormone Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin (CCK/PZ) auf das Pankreas durch 15 mg Propanthelin i. v. signifikant gehemmt werden konnten. Dieser Befund steht im Gegensatz zu zahlreichen experimentellen Ergebnissen an narkotisierten Tieren (56, 57, 58), bei denen Saftfluß und Bikarbonatsekretion durch Parasympatholytika unbeeinflußt blieben. Andererseits ist trotz der geringen Fallzahl ein Zufall unwahrscheinlich, zumal Bock et al. (13) mit 15 mg Propanthelin i. m. die hydrokinetische Pankreasfunktion beim Menschen ähnlich stark hemmen konnte. Nach Gabe von Atropin kamen Dreiling und Janowitz (40) zu gleichartigen Ergebnissen. Ebenfalls beim Menschen sah Shingelton (65)

nach 100 mg Banthin i. m. eine nahezu vollständige Hemmung des Saftflußes nach 1 E/kg Sekretin (lilly), wobei besonders auffällt, daß in einem 2. Kollektiv nach totaler Vagotomie der Saftfluß erheblich weniger reduziert wurde. Die Ursache der Diskrepanz zwischen den Ergebnissen an Tierexperimenten und Untersuchungen am Menschen liegt wahrschlich in der Narkose begründet (66), die den Parasympathicotonus herabsetzt, denn bei wachen Tieren konnten Magee (59) und Thomas (54, 60) die hydrokinetische Pankreasfunktion durch Parasympatholytika ebenfalls hemmen. Interessant ist dabei besonders der Befund von Magee (59), daß die Hemmwirkung ganglienblockierender Substanzen beim Hund durch Steigerung der Sekretindosis auszugleichen ist und eine maximale Sekretionsantwort erzielt werden kann.

Die Enzymsekretion nach Cholecystokinin-Pankreozymin durch Parasympatholytika zu hemmen, schlug bei Versuchen mit anästhesierten Tieren ebenfalls fehl (62, 38). Demgegenüber konnten Bock et al. (13) bei Tandemtests zeigen, daß durch Propanthelin i. m. die Amylasesekretion nach CCK/PZ um 36 % hemmbar war. Nach i.v. Gabe der gleichen Probanthelindosis ging bei unseren Untersuchungen die Trypsinabgabe nach i.v. Injektion von 1 E/kg CCK/PZ um 79 % zurück verglichen mit 25 % im Kontrollkollektiv. Daß die Enzymsekretion nach wiederholter Injektion von CCK/PZ auch im Kontrollkollektiv zurück ging, dürfte daran liegen, daß nach der 2. Injektion der Gallenblasenreflex normalerweise schwächer ausfällt, da die Cholerese von 60 Minuten nicht ausreicht, die Gallenblase wieder vollständig zu füllen. Aufgrund der Untersuchungen von Otte (67) ist bekannt, daß eine enge Korrelation zwischen dem Ausmaß des Gallenblasenreflexes - als Parameter diente die Bilirubinmenge im Duodenalsekret - und der ekbolischen Pankreassekretion nach CCK/PZ besteht. Nach Berücksichtigung dieses 25 %-igen "physiologischen" Enzymrückganges beträgt die echte Hemmung der Enzymsekretion nach CCK/PZ durch die gewählte Propanthelindosis etwa

50 %, sie liegt damit etwas höher als bei Bock's (13) Untersuchungen.

Daß Hormonwirkungen durch nervale Einflüsse beeinträchtigt werden, widerspricht der Definition des Hormons. Welcher Mechanismus dieser Hemmwirkung durch Propanthelin zugrunde liegt, ist nicht bekannt.
Eine kompetitive Hemmung am Rezeptor ist bei der sehr unterschiedlichen molekularen Struktur von Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin bzw. Propanthelin unwahrscheinlich. Magee diskutierte als Erklärung für seine Befunde, daß der Parasymathikus durch Acetylcholinfreisetzung die Gang- und Schaltstückzellen des Pankreas für Sekretin sensibilisiert und so die eigentliche Hormonwirkung verstärkt, zur Begründung führte er an, daß durch Steigerung der Hormondosis die maximale Sekretionsantwort zu erzielen war. Eine ähnliche Wirkung des Acetylcholins auf die Acinuszellen und damit ein additiver Effekt zur eigentlichen Cholecystokinin-Pankreozyminwirkung wäre denkbar.

Bei dieser Hypothese wäre aber die echte Hormonwirkung relativ gering, denn bei unseren Untersuchungen ging nach 15 mg Propanthelin i. v. der Saftfluß um 42 %, die Bikarbonatsekretion um 32 % und die Enzymausscheidung um rund 50 % zurück, während Shingelton nach der sehr viel höheren Dosis von 100 mg Banthin intramuskulär eine fast vollständige Hemmung der Sekretinwirkung auf den Saftfluß des Pankreas fand. Totale Ausschaltung der Vaguswirkung auf das Pankreas durch Vagotonie führte zu einem wesentlich geringeren Rückgang des durch Sekretin stimulierten Saftflußes.

Weiter erschwert werden Aussagen über den Wirkungsmechanismus der Galle auf die Pankreassekretion dadurch, daß cholinerge Mechanismen bei der Hormonliberierung diskutiert werden. Für Gastrin z. B. kann als gesichert gelten, daß eine Freisetzung unter vagaler Kontrolle steht (68); ähnliche Mechanismen werden auch für die Hormone Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin diskutiert. Unklar jedoch ist, ob es sich bei der cholinergen Freisetzung um einen lokalen

Mechanismus handelt, der durch den Nervus vagus nur modifiziert wird, oder ob der Vagus die eigentliche Rolle spielt. Erstere Ansicht verfocht vor allem Thomas (60, 61). Für die Hypothese der cholinergen Steuerung der Hormonliberierung aus der Duodenalmukosa sprechen erstens, daß die HCl induzierte hydrokinetische und die Fett-, Pepton- und Seifen-induzierte ekbolische Sekretion, die durch Liberierung von endogenem Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin aus der Duodenalmukosa zustande kam, wesentlich stärker durch Parasymatholytika bzw. Ganglienblocker gemindert wird, als die Wirkung der parenteral verabreichten Hormone (54, 60) und zweitens, daß eine Pankreassekretion nach HCl und Pepton, Fett u.ä., die intraduodenal verabreicht werden, ausbleibt, wenn zuvor Lokalanästhetika in das Duodenum eingebracht wird.

Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen ist nicht zu entscheiden ob Galle, die in das Duodenum gelangt, Hormone (Sekretin und Cholecystokinin-Pankreozymin) liberiert, oder aber direkt über cholinerge duodeno-pankreatische Reflexbögen, ohne daß hormonale Mechanismen zwischengeschaltet sind, wirkt.

## Zusammenfassung

1.) Nach intravenöser Injektion von einer E/kg KG Sekretin (Boots) und anschließender Infusion von 1,5 E/kg KG Sekretin (Boots) ließ sich bei gesunden Versuchspersonen (n = 5) eine konstante Volumen- und Bikarbonatsekretion des Pankreas über 90 Minuten erzielen.

2) Durch 15 mg Propanthelin intravenös wurde das Volumen signifikant um 42 %, die Bikarbonatsekretion um 32 % reduziert.

3.) Intramuskuläre Injektion von 3 VE Hypophysin löste bei 4 der 5 Probanden einen Gallenblasenreflex aus, dazu kam es in Abhängigkeit vom Gallefluß zu einem deutlichen Anstieg der Pankreas-Enzymsekretion, der nach vorheriger Propanthelingabe ausblieb. Der Gallenblasenreflex fiel nach Propanthelin nur etwas schwächer aus. Das Propanthelin war in der Lage, die Enzymausscheidung, dargestellt durch das Trypsin, bei den Doppeltests in ausgeprägter Weise einzuschränken.

4.) Rückschlüsse auf den Mechanismus, über den Galle die Pankreassekretion stimuliert, lassen sich aus diesem Ergebnis nicht ziehen, da in einer weiteren Versuchsreihe (n = 4) auch die durch Cholecystokinin-Pankreozymin stimulierte Pankreasenzymsekretion signifikant durch die gleiche Propanthelindosis gehemmt wurde.

5.) Es bleibt offen, ob hormonale oder cholinerge Mechanismen bei der Gallewirkung auf das Pankreas eine Rolle spielen.

Literaturangabe


1.) Dreiling, D.A. — The Technique of the Secretintest: Normal Ranges. J. Mount Sinai Hosp. 21, 363-72 1955

2.) Lagerlöf, H. — Pancreatic Function and Pancreatic Disease Studied by Means of Secretin. P.A. Norstedt and Söner, Stockholm 1942

3.) Scribner, B.H. and Caillouette, J.C. — Improvid method for the bedside determination of bicarbonate in Serum. J. Amer. med. Ass., 155, 644, 1954

4.) Jendrassik, L. and Cleghorn, R. A. — Photometrische Bilirubinbestimmung. Biochem. 289, 1-6 1937

5.) Haverback, B.J., Dyce B. Bundy, R. and Edmondson, H.A. — Trypsinogen and Trypsin inhibiter in human pancreatic juice Amer. J. Med. 29, 424 - 33 1960

6.) Schön, H., Rässler, B. und Henning, H. — Über die Untersuchung der exkretorischen Pankreasfunktion Klin. Wschr. 39, 217 1961

7.) Weber, H. — Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum. Dtsch. med. Wschr. 1170-74 1965

8.) Richterich, R. — Klinische Chemie, Verlag Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M. 1965

9.) Magee, D. F. — Gastro-intestinal physiology C. Thomas, Springfield 1962

10.) Thomas, J. E. — Pancreas, liver and biliary system - in C. R. Best and N.B. Taylor : The physiological basis of medical practice, Williams u. Wilkins Comp. Baltimore 1961

11.) Dreiling, D. A., Janowitz, H. D. and Perrier, C. V. — Pancreatic inflammatory disease, p. 154, Hoeber Medical Division Harper and Row, Publishers, New York 1964

12.) Pfeffer, R. B. and hinton, J. W. — Some relationships between adrenal medullary and cortical substances and exocrine funktion of the pancreas in man. Gastroenterology 31, 746 - 757 1956

13.) Bock, O. A. A., Bank S. Marks, I. N., Moshal, M. G. Groll, A., Loxton, A. Dines, M. — Effect of Propanthelinbromide and Pipenzolate Bromide upon exocrine pancreatic secretion. Gastroenterology 55, 199-203 1968

14.) Thomas, J. D. — Mechanism of action of pancreatic stimulided studied by means of Amer. J. Physiol. ?06, 124-28 1964

15.) Goodman, S., Gilman, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan, New York 1955

16.) Babkin, B. P. — Secretory Mechanisms of the Digestive Glands, 2. Auflage, Hoeber, New York 1959

17.) Grossman, M. J. — Nervous and Hormonal Regulation of Pancreatic Secretion in: Ciba Foundation Symposion on the Exocrine Pancreas, Normal and Abnormal Functions, Churchill, London 1962

18.) Forell, M. M., Stahlheber, H. — Gallefluß und Pankreassekretion Klin. Wschr. 44, 1184-89 1966

19.) Forell, M. M., Stahlheber, H. u. Scholz, F. — Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. Dtsch. Med. Wschr. 90, 1128 - 32 1965

20.) Forell, M. M., Stahlheber, H., Otte, M. — Die Cholecystektomie als Ursache veränderter Pankreasfunktion. Gastroenterologia 107, 174-78 1967

21.) Bayliss, W. M. and Starling, E. H. — The mechanism of pancreatic secretion. J. Physiol. (London) 28, 325 - 53 1902

22.) Lehnert, P. — Disertation 1970 (München)

23.) Hellmann, G. — Disertation 1970 (München)

24.) Baisset, A., Lesbre, J. P. Montastrue, P. — Action des extrait posthypophysaires sur les sécrétions digestive. III. Inhibition de la sécrétion pancréatique. C. R. Soc. Biol. (Paris) 157, 6 1963

25.) Jorpes, J. E. — The isolation and chemistry of secretin and cholecystokinin Gastroenterology 55, 157 1968

26.) Debray, Ch., Vaille, Ch., J. de la Tour, Rozé Cl., Souchard, M. — Régulation de la sécrétion pancréatique externe état actuel. Sem. Hop. 38, 63, 11 1962

27.) Harper, A. A. — Physiologic factors regulating pancreatic secretion. Gastroenterology 36, 386 - 91 1959

28.) Lin, T. M. Alphin, R. S. — Vagal secretory nerves for pancreatic secretion in the rat. Amer. J. Physiol., 197, 555-557 1959

29.) Lin, T. M. Alphin, R. S. — Effect of feeding and sham feeding on pancreatic secretion of the rat. Amer. J. Physiol., 197, 8 1959

30.) Becker, V. — Sekretionsstudien am Pankreas. Gustav Thieme Verlag, Stuttgart 1957

31.) Dreiling, D. A. Janowitz, H. D. — Exocrine pancreatic secretion. Effects of pancreatic disease. Amer. J. Med. 21, 98 - 116 1956

32.) Dreiling, D. A. — Twenty five years of progress of physiology of pancreatic secretion. Amer. J. Digest, Diseaseases 4, 1959

33.) Thistlethwaite, J. R. — The effect of banthine, vagotomy and subtotal gastroectomy upon panreatic secretion. Surg. Gyn. Obs. 93, 616 - 20 1951

34.) Anderson, M. C. Müller, J. M., Snyder D. O. — Depression of pancreatic exocrine secretion with a carbonicanhydrase inhibitor. Clinical observations. Amer. J. Digest. Dis. 5, 8 1960

35.) Sun, D. C. H. and Shay, H. — Pancreozymin-Secretin-Test. Gastroenterology 38, 570 - 81 1960

36.) Werner, B. und Mutt, V. — The Pancreatic Response in Man to the Injection of Highly Purified Secretin and Pancreozymin. Scand. J. clin. and lab. Invest. 6, 288 1954

37.) Best, Ch. and Taylor, N. — The Physiological Basis of Medical Practice. 8. Ed. Williams and Wilkins. Baltimore 1961

38.) Harper, A. A. and Raper H. S. — Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. J. Physiol., London 102, 115-25 1943

39.) Ivy, A. C., and Oldberg E. — Hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation Amer. J. Physiol. 86, 599 - 613 1928

40.) Dreiling, D. A., Janowitz, H. D. — Inhibitory effect of new anticholinergics on the basal and secretin-stimuladet pancreatic secretion in patients with and without pancreatic disease. Amer. J. Digest, Dis. 5. 639 1960

41.) Wang, S. C., Grossmann M. J. — Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from the intestine of dogs with transplanted pancreas. Amer. J. Physiol. 164, 527 - 45 1951

42.) USP XVI, 591

43.) Cusik and Robinson — J. org. Chemistry 16, 1921 1951

44.) Agren, G. and Lagerlöf, H. — The pancreatic secretion in man after intravenous administration of secretin. Acta Med. Scand. 90, 1 1936

45.) Lin, T.M. and Ivy A.C. — Relation of Secretin to the Parasympathetic Mechanism for Pancreati Secretion. Amer. J. Physiol. 189, 361 - 68 1957

46.) Mutt, V., Jorpes, J.E. — Structure of Porcine cholecystokinin-pancreozymin European J. Biochem. 6, 156 - 62 1968

47.) Lieber, Ch. S. — Etude comparative de l'action inhibitrice de l'atropine et de deux parasympathicolytiques de synthèse sur la secretion gastrique. Amer. Soc. roy. su. med. et nat., Brüssel 10, 209 1957

48.) Martin, L. et al. — ref. C. Abstract 52, 14848 d 1958

49.) Ivy, A.C. — Recent advances in the physiology of gastric and pancreatic secretion Northwest Med. J. (Seattle) 25, 589-1926

50.) Sarles, H.; Pain, R.: Prezelin, G.; Souville, C.; Figarella, C. — Cephalic phase of pancreatic secretion in man Gut 9, 214-221 1968

51.) Preshaw, R. M. — Handbook of Physiology Section VI; Vol. II Alimentary tract. Williams & Wilkins Comp-Baltimore 1968

52.) Bylina, A. Z. — Normale Pankreassekretion als Synthe von nervösem und humoralem Einfluß. Archiv für die gesamte Physiologie 142, 531-66 1911

53.) Hickson, J. C. D.
The secretory and vascular response to nervous and hormonal stimulation in the pancreas of the pig.
J. Physiol. 206, 299-322
1970

54.) Thomas, J. E., Crider, J. O.
The secretion of pancreatic juice in the presence of atropin or hyoscyamine in chronic fistula dogs.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 87, 81-89
1946

55.) Rick, W.
Zur Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas.
Acta gastro-enterologica belgica
28, 389-400
1965

56.) Agren, G.
On the properties of secretin
J. Physiol. London, 94, 553-59
1939

57.) Babkin, B. P.
Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen (2. Aufl.) Berlin, Springer-Verlag, Seite 297 ff
1928

58.) Mellanby, J.
The mechanism of pancreatic digestion - the function of secretin.
J. Physiol. 60, 85-91
1925

59.) Magee, D. F.; Fragola, L. A.; White, T. T.
Influence of parasympathetic innervation on the volume of pancreatic juice
Ann. Surg. 161, 15-20
1965

60.) Thomas, J. E.
Mechanism of the action of pancreatic stimuli studied by means of atropinelike drugs.
Amer. J. Physiol. 206, 124-28
1964

61.) Thomas, J. E.
The functional innervation of the pancreas.
Rev. Gastroenterologia 15, 813-20
1948

62.) Harper A. A.; Mac Kay, J. F. S.
The effects of pancreozymin and of vagal nerve stimulation upon the histological appearance of the pancreas.
J. Physiol. 107, 89-96
1948

63.) Wormsley, K. G.
Stimulation of Pancreatic Secretion by Intraduodenal Infusion of Bile-Salts
The Lancet, 586-88
1970

64.) Slayback, J. B.
Secretory response of the pancreas to topical anestetic block of the small bowel.
Surg. Forum 60, 840-43
1966

65.) Shingelton, W. W., Fawcett, B., J. St. Vetter
Pancreatic Secretion and Response to Secretin after Vagotomy and Sympathectomy.
Surg. Forum 1, 155-61
1950

66.) Ben-Ari, G., J. Rudick, A. E. Kark, D. A. Dreiling
Effects of Anesthesia on Pancreatic Exocrine Secretion
Ann. Surg. 170, 747-52
1969

67.) Otte, M.
Galle als Reiz für die Enzymabgabe des Pankreas.
Dissertation München
1968

68.) Le Thein, M., B. Schofield
Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by than Feeding in dogs.
J. Physiol. (London) 148, 291-305
1959

# LEBENSLAUF

Am 30. Januar 1942 wurde ich, Hans-Jürgen Görlich, als erstes Kind des Josef Görlich, Steueramtmann, und seiner Ehefrau Ilse geb. Paff, in Losheim / Saar geboren. Seit 1945 ist unsere Familie in Deisslingen Krs. Rottweil ansässig. Dort besuchte ich von 1949 bis 1952 die Volksschule, anschließend das Albertus-Magnus-Gymnasium in Rottweil a. N., wo ich am 23. 2. 1961 die Reifeprüfung ablegte. Danach studierte ich an der Technischen Hochschule in München zunächst Maschinenbau, begann dann das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München am 22. 4. 1965. Hier legte ich im Frühjahr 1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Herbst 1967 die ärztliche Vorprüfung und am 16. 12. 1970 die ärztliche Prüfung ab.

Meine Medizinalassistententätigkeit begann ich am 1. 4. 1971 im Kreiskrankenhaus Rottweil, wo ich z. Zt. auf der chirurgischen Abteilung tätig bin.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. M.M. Forell für die Überlassung des Themas, sowie die Anregungen während der Durchführung der Arbeit herzlich zu danken.

Herrn Dr. M. Otte bin ich für seine Hilfe bei der Korrektur der Arbeit zu herzlichem Dank verpflichtet.

Des weiteren danke ich den Damen des Labors für die wesentliche Hilfe bei der technischen Durchführung der Tests.